

Untersuchungen über Papaverin.

I. Abhandlung.

Von Dr. **Guido Goldschmiedt.**

(Aus dem Universitätslaboratorium des Prof. v. Barth.)

Das Papaverin wurde im Jahre 1848 von Merck[1] im Opium entdeckt und ihm die Formel $C_{20}H_{21}NO_4$ zugeschrieben. Durch die Analysen einer Reihe von Salzen, die später noch von Merck[2] untersucht wurden, sowie eines Nitro- und eines Bromproductes, welche letztere Andersen[3] studirt hatte, und deren Zusammensetzung mit obiger Formel gut vereinbar war, wurde diese unterstützt. Hesse[4] hingegen hat für Papaverin auf Grund von Analysen einer Substanz, die einer Reinigung durch Umkrystallisiren des oxalsauren Salzes unterworfen worden war, die Ein Kohlenstoffatom mehr im Molekül enthaltende Formel $C_{21}H_{21}NO_4$ aufgestellt und fand auch bei der Untersuchung einer Anzahl von Salzen und Doppelsalzen mit dieser Formel in befriedigender Übereinstimmung stehende Zahlen. Überdies haben auch Beckett und Wright[5] Hesse's Formel bestätigt. Trotzdem ist dieselbe in einigen neueren Werken nicht aufgenommen worden, beispielsweise in Kolbe's ausführlichem Lehrbuch der organischen Chemie, bearbeitet von E. v. Meyer und A. Weddige, wo ausdrücklich gesagt ist, dass, da die ältere Formel auch durch Analysen der wichtigsten Salze festgestellt sei, bevor bestimmtere Beweise für die neuere gebracht würden,

---

[1] Liebig's Annalen LXVI, pag. 125.

[2] „ „ LXXIII, „ 50.

[3] „ „ XCIV, „ 235.

[4] „ „ CLIII, „ 75 und Supplementb. VIII, pag. 289.

[5] Jahresbericht 1876, pag. 813.

die erstere beibehalten werde, und in A. und Th. Husemann und Hilger, Die Pflanzenstoffe 2. Auflage, wo Hesse's Formel überhaupt nicht vorkömmt, obwohl dessen Arbeiten citirt werden. Ich werde auf diesen Punkt, welcher den Gegenstand vorliegender Arbeit in keiner Weise berührt, in einer nächsten Abhandlung zurückkommen, sobald diessbezügliche Versuche abgeschlossen sein werden.

Hesse machte darauf aufmerksam, dass nach seiner Methode gereinigtes Papaverin, sich in der Kälte nicht mit violetter Farbe in concentrirter Schwefelsäure löse, dass diese Farbenreaction vielmehr erst beim Erwärmen eintrete und auf die Gegenwart von Verunreinigungen schliessen lasse, wenn sie mit der nöthigen Vorsicht ausgeführt, sich bereits in der Kälte zeige. Auch die Salze des Papaverins lösen sich farblos in kalter Schwefelsäure auf.

Ich habe das zu nachstehend beschriebenen Versuchen verwendete Papaverin unter der Bezeichnung „purissimum" von der Firma Merck in Darmstadt bezogen; es färbte kalte Schwefelsäure nur ganz schwach violett, beim Erwärmen bewirkte eine relativ sehr geringe Menge des Alkaloids schon eine äusserst intensive dunkelviolette Färbung. Der Schmelzpunkt des Präparates lag bei 147°, wie er übereinstimmend von allen Beobachtern dem Papaverin zugeschrieben wird. Ein Theil dieses Präparates wurde der Reinigung durch Umwandlung in das oxalsaure Salz und Umkrystallisiren desselben nach Hesse's Vorgang unterworfen; es löste sich dann sowohl dieses Salz, wie das aus demselben wieder abgeschiedene Papaverin, vollkommen farblos in concentrirter Schwefelsäure auf. Der Schmelzpunkt der Base war durch diese Operationen nicht geändert. Nachdem festgestellt, worden war, dass diese reine Substanz bei den vorliegenden Versuchen sich vollkommen gleich dem käuflichen Papaverin verhielt, konnte für die späteren Operationen von dieser Reinigung abgesehen werden.

In einer vorläufigen Mittheilung[1] habe ich das Verhalten des Papaverins gegenüber verschiedenen Reagentien kurz beschrieben. Nach den damaligen Resultaten schien die Oxydation mit über-

---

[1] Monatshefte für Chemie IV, pag. 704.

mangansaurem Kalium wenig Erfolg zu versprechen, es ist mir jedoch durch Abänderung der Versuchsbedingungen gelungen, bei der Einwirkung des genannten Reagens auf Papaverin, sehr gut charakterisirte krystallisirte Verbindungen zu erhalten, und zwar ist der Erfolg der Reaction ein Anderer, je nachdem die Oxydation in wässriger oder in schwefelsaurer Lösung ausgeführt wird. Gegenstand der vorliegenden Mittheilung ist die

Einwirkung von übermangansaurem Kalium in wässeriger Lösung.

30 Grm. fein gepulvertes Papaverin werden in einer Porzellanschale mit einem Liter Wasser übergossen und successive unter fortwährendem Kochen 200 Grm. übermangansaures Kalium, in 3 bis 4 Liter heissen Wassers gelöst, hinzugefügt. Es wird Kohlensäure eingeleitet und bis zur vollständigen Entfärbung gekocht. Nach dem Erkalten wird die hellbernsteingelbe Flüssigkeit abfiltrirt und der Manganniederschlag wiederholt mit Wasser ausgekocht. Wenn dieses nichts mehr aufnimmt, wird der durch Pressen von der wässerigen Flüssigkeit befreite Niederschlag bis zur Erschöpfung mit Alkohol extrahirt, wodurch nach dem Abdestilliren des Alkohols das unoxydirt gebliebene Papaverin zurückgewonnen wird. Das wässerige Filtrat wird so weit concentrirt, dass gerade noch alle Salze in Lösung bleiben, nach dem Erkalten noch eine geringe zur Ausscheidung gekommene Menge Papaverin, das in heissem Wasser nicht ganz unlöslich ist, abfiltrirt und das Filtrat dann am Wasserbade zur Trockene gebracht. Die gepulverte Salzmasse, welche neben den Kalisalzen der entstandenen organischen Säuren sehr viel kohlensaures Kalium enthält, wird mehrmals mit neuen Mengen Alkohols am aufsteigenden Kühler gekocht und das Lösliche von dem Unlöslichen durch Filtration an der Saugpumpe getrennt. Der Alkohol wird nun beinahe vollständig abdestillirt, der braune halbfeste Rückstand mit möglichst wenig Wasser in Lösung gebracht, die wässerige Lösung zur Vertreibung des noch vorhandenen Alkohols erwärmt und nach dem Erkalten mit Salzsäure versetzt, so lange hiedurch noch eine Ausscheidung bewirkt wird. Diese Ausscheidung ist, wenn der Zusatz der Säure zu einer concentrirten Lösung geschieht, ölig, zu einer verdünnten,

ein meist ziemlich stark gelbgefärbter Niederschlag; in ersterem Falle erhärtet er bald und der hiebei entstehende harzige Klumpen zerfällt schliesslich zu einem gelben krystallinischen Pulver, wenn er mit geringen Mengen kalten Wassers öfters durchgearbeitet wird. Der Niederschlag wird schliesslich filtrirt und gewaschen und die Waschwässer mit dem Filtrate vereinigt. Der Niederschlag wird nun aus stark verdünntem Weingeist umkrystallisirt, wobei eine Trennung in ein schwerer lösliches, aber bei niederer Temperatur und in ein leichter lösliches bei höherer Temperatur schmelzendes Säuregemische bewirkt wird. Durch wiederholtes Umkrystallisiren der so erhaltenen Fractionen aus Wasser, absolutem Alkohol, schwachem Weingeist oder Äther in zweckentsprechender Reihenfolge gelingt es bald, diese Gemische in zwei Säuren von constantem Schmelzpunkt zu zerlegen, von welchen die eine (*A*) sich bei circa 180°, die andere (*B*) bei 233°, letztere unter gleichzeitigem stürmischen Aufbrausen verflüssigt.

Das Filtrat von diesem Niederschlage wird mit Äther mehrmals ausgeschüttelt und wenn dieser nichts mehr aufnimmt, die Flüssigkeit concentrirt, abermals mit Äther ausgeschüttelt und dies öfter wiederholt, bis sich in der Lösung Chlorkaliumkrystalle auszuscheiden beginnen, welche entfernt werden, während die Flüssigkeit, nahezu zur Trockene gebracht, mit Alkohol extrahirt wird. Der Rückstand dieses alkoholischen Extractes ist dunkelbraun gefärbt, schmierig, übrigens nicht beträchtlich; nach längerem Stehen sind ziemlich grosse körnige Krystalle, in der Schmiere eingebettet, zu bemerken, welche herausgenommen, zwischen Fliesspapier zerdrückt und aus Wasser einige Male umkrystallisirt, schliesslich den Schmelzpunkt von 180° haben; während des Schmelzens ist heftiges Aufbrausen zu beobachten, wodurch diese Substanz sich von jener mit (*A*) bezeichneten leicht unterscheiden lässt (*C*). Der Rückstand vom Ätherauszug enthält alle drei bisher aufgeführten Substanzen, die Substanz (*C*) vorwiegend, diese ist die leichtest lösliche in allen Lösungsmitteln, und die Trennung derselben von den anderen mit Schwierigkeiten nicht verbunden.

Die mit Alkohol extrahirte Salzmasse, vorzugsweise kohlensaures Kalium, wird jetzt in Wasser gelöst, auf ein bestimmtes

Volum gebracht, in einem aliquoten Theile eine Kaliumbestimmung gemacht und die Hauptmenge mit der zur Bindung des Kaliums nöthigen Menge Schwefelsäure versetzt. Die Flüssigkeit bleibt zunächst klar, bei mässigem Erwärmen am Wasserbade trübt sie sich aber bald und es scheiden sich Kryställchen ab, welche nur abfiltrirt und gewaschen zu werden brauchen, um vollkommen rein zu sein. Diese Substanz ist identisch mit der bei 233°, unter Zersetzung schmelzenden Säure (*B*). Die Menge der auf diese Weise in diesem Antheile des Reactionsproductes zu erhaltenden Säure ist sehr verschieden, sie beträgt bis zu 18 Percent des angewandten Papaverins oder sie kann auch so gering sein, dass von dieser schwerlöslichen Säure beim neutralisiren des kohlensauren Kaliums mit Schwefelsäure gar nichts ausfällt, sondern höchstens nach Concentration der Flüssigkeit sehr kleine Mengen erhalten werden. Man kann dies nach Belieben herbeiführen, je nachdem man das eingedampfte Filtrat vom Manganniederschlage scharf trocknet und mit absolutem Alkohol extrahirt, in welchem Falle das darin sehr schwerlösliche Kalisalz nur in geringen Mengen aufgenommen wird, oder indem man nur eindampft und mit gewöhnlichem Weingeist extrahirt, wodurch die Hauptmasse dieses Kalisalzes mit in Lösung geht.

Das Filtrat von dieser Säure wird nun bis zur beginnenden Krystallisation concentrirt, mit dem anderthalbfachen Volum Alkohol versetzt und die grossen Mengen schwefelsauren Kalis, welche dadurch ausgefällt werden, abfiltrirt. Der von Alkohol befreiten Flüssigkeit wird nun schwefelsaures Kupfer zugesetzt, wodurch zunächst grüne Färbung, nach weiterem Zusatz Abscheidung eines hellblauen Niederschlages veranlasst wird. Derselbe wird abfiltrirt, gewaschen und unter Wasser kochend mit Schwefelwasserstoff zerlegt; das abfiltrirte Schwefelkupfer muss wiederholt mit Wasser anhaltend unter gleichzeitigem Einleiten von Schwefelwasserstoff ausgekocht werden, um die Säure vollständig zu gewinnen. Schliesslich werden die rothgefärbten Lösungen zur Krystallisation eingedampft. Durch Fractioniren gelingt es bald, die zwei hier vorhandenen und in ziemlich gleicher Menge gebildeten Säuren von einander zu trennen. Die eine ist Oxalsäure, die andere ist stickstoffhältig, schmilzt bei 249°, nachdem sie schon bei 190° sich zu schwärzen beginnt (*D*). Die

Filter, durch welche diese rothgefärbten Lösungen gegangen waren, färbten sich an den Rändern immer stark roth; dieselbe Erscheinung, welche durch die Säure (*D*), wie sich später zeigen wird, hervorgerufen wird, wurde auch bei den übrigen Antheilen des Reactionsproductes regelmässig beobachtet, doch ist die dort vorhandene Menge dieser Säure so gering, dass dieselbe nicht aufzufinden war.

Die hier beschriebene Art der Behandlung des Reactionsproductes von übermangansaurem Kalium auf Papaverin hat sich nach zahlreichen, vielfach variirten Versuchen, bei welchen auch die relativen Mengen der Substanzen innerhalb ziemlich weiter Grenzen abgeändert wurden, als die zweckmässigste bewährt. Die Ausbeute an Säure (*B*), welche, wie aus Nachstehendem ersichtlich wird, zunächst Interesse verdient, kann zwar, wenn man sie auf die Quantität wirklich oxydirten Papaverins berechnet, durch Verminderung von Oxydationsmittel etwas gesteigert werden, hingegen bleibt dann mehr Papaverin unoxydirt und es bilden sich nicht unbeträchtliche Mengen schmieriger Producte, welche bei dem empfohlenen Verhältnisse gering sind.

Der Procentsatz an zurückgewonnenen Papaverin ist übrigens selbst bei scheinbar immer gleichartigem Arbeiten, bei verschiedenen Operationen ein wechselnder; er schwankt zwischen 12 und 20 Percent und ist wohl von der Feinheit der Vertheilung des zur Oxydation verwendeten Alkaloids wesentlich abhängig.

Um festzustellen, ob bei der geschilderten Behandlung neben den noch ausführlich zu besprechenden Säuren auch basische Substanzen entstehen, wurde das alkalische Filtrat vom Manganniederschlag destillirt und das Destillat in vorgelegter Salzsäure aufgefangen. Nach dem Eindampfen hinterlässt diese Flüssigkeit ein weisses, an der Luft nicht zerfliessendes Salz, welches in das Platindoppelsalz umgewandelt wurde. Die Analyse bewies, dass es Platinsalmiak war.

0·8355 Grm. Platindoppelsalz gaben 0·3675 Grm. Platin.

in 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $2NH_4Cl+PtCl_4$
Pt..	43·98	43·89

Untersuchung der bei circa 180° schmelzenden Säure (*A*).

Zur vollständigen Reinigung dieser Substanz genügt es in der Regel, sie noch einige Male aus Wasser oder verdünntem Weingeist umzukrystallisiren, eventuell unter Anwendung von Thierkohle. In den selteneren Fällen, wo dieselbe besonders stark gefärbt gewesen ist, habe ich mit Vortheil die Fällung mit Bleizucker und nachfolgende Zerlegung des Niederschlages mit Schwefelwasserstoff angewandt. Aus concentrirter heisser Lösung wird die Substanz wasserhältig, aus kalter verdünnter wasserfrei in schönen Nadeln erhalten. Die Säure löst sich ziemlich leicht in kochendem Wasser, sehr leicht in Alkohol und Äther und ist sublimirbar. Die angeführten Eigenschaften sind die der Veratrum- oder Protocatechudimethyläthersäure eigenthümlichen, womit auch die Resultate der Analyse übereinstimmen.

I. 0·2195 Grm. Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0·4791 Grm. Kohlensäure und 0·1019 Grm. Wasser.

II. 0·2231 Grm. Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0·4889 Grm. Kohlensäure und 0·1068 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I	II	$C_9H_{10}O_4$
C...	59·00	59·76	59·34
H.	5·15	5·28	5·49

Der Gehalt an Krystallwasser beträgt Ein Molekül.

0·4326 Grm. wasserhältige Substanz verloren bei 100° 0·0403 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_9H_{10}O_4+H_2O$
H_2O	9·31	9·00

Es ist die vorliegende Säure somit zweifellos als Veratrumsäure charakterisirt. Bezüglich des Schmelzpunktes derselben, gehen die Angaben der Chemiker, welche sich mit derselben

beschäftigt haben, auseinander. Gräbe und Borgmann[1] welche die Veratrumsäure aus Methyleugenol gewonnen haben, fanden 179 bis 180°, Koelle[2], der sie durch Methylirung von Protocatechusäure erhielt 170 bis 171°, Tiemann und Matsmoto[3] für die Säure aus Methyleugenol 174 bis 175°, Matsmoto[4] beobachtete denselben Schmelzpunkt, Tiemann und Mendelsohn[5] geben für die durch Oxydation von Dimethylhomobrenzcatechin erhaltene 174° an, Koerner[6] bestimmte ihn bei 179·5° an einer aus Protocatechusäure dargestellten Substanz und Herzig[7], welcher die in Rede stehende Säure als Einwirkungsproduct von alkoholischem Kali auf Hexamethylquercetin zu studiren Gelegenheit hatte, gibt 180° an. Ich habe als der reinen nicht sublimirten Veratrumsäure eigenthümlichen Schmelzpunkt, jedesmal 181° beobachtet, wobei aber schon bei 179° Sintern und Weichwerden der Probe beginnt. Dies gilt sowohl von dem aus Papaverin gewonnenen Präparate, als auch von einer Säure, die ich durch Oxydation von Dimethylhomobrenzcatechin darstellte, welches constant bei 218° übergieng. Als Beleg für die Reinheit dieser Säure sei deren Analyse angeführt:

0·2322 Grm. Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0·5055 Grm. Kohlensäure und 0·1178 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet $C_9H_{10}O_4$
C.	.59·12	59·34
H..	5·61	5·48.

Wie Herr Dr. Herzig mir mittheilt, hat er gefunden, dass auch durch Verseifung von Dimethylprotocatechusäuremethyläther entstandene Veratrumsäure den von mir angegebenen Schmelzpunkt 181° besitze, dass aber sublimirte Säure sich stets bei

---

1 Liebig's Annalen CLVIII, pag. 282.
2 „ „ CLIX, „ 240.
3 Ber. d. d. chem. Ges. IX, pag. 937.
4 XI, „ 124.
5 „ „ VIII, „ 1138,
6 „ „ „ „ „ IX, „ 582.
7 Monatshefte f. Chemie V, pag. 84.

etwas niederer Temperatur verflüssige, möglicherweise ist in diesem Umstande die Erklärung für die abweichenden Angaben zu suchen.

Untersuchung der bei 180° unter Aufbrausen schmelzenden Säure (*C*).

Diese Substanz krystallisirte aus Wasser in derben glasharten Prismen oder, wenn sie aus gesättigter heisser Lösung anschoss, in Nadeln. Sie ist in Wasser löslicher als Veratrumsäure. Bleizucker gibt mit der wässerigen Lösung einen, im Überschuss des Fällungsmittets löslichen, weissen, gelatinösen Niederschlag, Silbernitrat einen ähnlichen, der beim Erhitzen verschwindet, nach dem Erkalten sich wieder als schweres krystallinisches Präcipitat abscheidet. Eisenchlorid erzeugt einen gelbrothen Niederschlag. Die Säure sublimirt in Blättern und Nadeln, deren Schmelzpunkt aber nicht mehr bei 180° [1] liegt, die sich vielmehr schon bei niederer Temperatur unter 170° verflüssigen. Wird die Säure kurze Zeit in einer Eprouvette über ihren Schmelzpunkt erhitzt, so gibt sie Wasser ab, der Rückstand schmilzt dann ohne Schäumen bei 166 bis 167° Die Säure ist somit nach ihren Eigenschaften als Hemipinsäure respective deren Anhydrid anzusehen; die Analyse bestätigte diese Annahme.

0·2298 Grm. Substanz bei 100° getrocknet gaben 0·4505 Grm. Kohlensäure und 0·1020 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{10}H_{10}O_6$
C	53·46	53·10
H	4·93	4·42.

Untersuchung der bei 233° schmelzenden Säure (*B*).

Dieses das Hauptproduct der Einwirkung von übermangansaurem Kalium auf Papaverin, ist ein weisses, krystallinisches,

[1] Die Angabe Wegscheider's (Monatshefte III, pag. 351), der Schmelzpunkt der Hemipinsäure sei abhängig von der Schnelligkeit des Erhitzens, kann ich bestätigen, doch habe ich auch noch höhere Schmelzpunkte beobachtet, wie dieser Forscher und zwar bis 182°, dies in Übereinstimmung mit Beckett und Wright.

glänzendes Pulver, welches unter dem Mikroskope rechtwinkelig begrenzte, sehr gleichmässig ausgebildete Tafeln erkennen lässt. Häufig sind zwillingsartige Aneinanderlagerungen von Krystallen zu bemerken. Der Schmelzpunkt liegt bei 233°; im Augenblicke des Schmelzens findet stürmische Gasentwicklung statt und die Substanz färbt sich dunkel. Ich will diese stickstoffhältige Säure, für welche die Analyse die Formel $C_{16}H_{13}NO_7$ ergab und welche nach dem Ergebnisse der Untersuchung ihrer Salze zweibasisch ist, Papaverinsäure nennen.

Die Substanz ist wasserfrei und wurde zur Analyse bei 100° getrocknet.

I. 0·2273 Grm. Substanz gaben 0·4853 Grm. Kohlensäure und 0·0852 Grm. Wasser.

II. 0·2545 Grm. Substanz gaben 0·5378 Grm. Kohlensäure und 0·0865 Grm. Wasser.

III. 0·2514 Grm. Substanz gaben 0·5310 Grm. Kohlensäure und 0·0895 Grm. Wasser.

IV. 0·2384 Grm. Substanz gaben 0·5047 Grm. Kohlensäure und 0·0838 Grm. Wasser.

V. 0·3447 Grm. Substanz gaben bei $B = 749·6$ Mm. und $t = 21°$, $V = 15·5$ CC. Stickstoff.

VI. 0·4885 Grm. Substanz gaben bei $B = 754·0$ Mm. und $t = 20·5°$, $V = 21·5$ CC. Stickstoff.

In 100 Theilen gefunden:

	I	II	III	IV	V	VI
C	58·23	57·63	57·61	57·73	—	—
H	4·16	3·77	3·96	3·90	—	—
N	—	—	—	—	5·07	4·98

	Im Mittel gefunden	Berechnet für $C_{16}H_{13}NO_7$
C	57·80	58·00
H	3·95	3·92
N	5·02 [1]	4·23

[1] Das bei den Stickstoffbestimmungen zur Kohlensäureentwicklung verwendete Natriumbicarbonat gab, wie sich nachträglich herausstellte, eine, wenn auch sehr schwache Ammoniakreaction mit Nessler's Reagenz; daher wohl die etwas zu hohen Stickstoffzahlen.

Die Säure ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich und selbst kochendes nimmt nicht allzuviel davon auf; die wässerige Lösung reagirt stark sauer und zersetzt mit Leichtigkeit Carbonate bereits in der Kälte. Äther, Benzol, Xylol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Petroleumäther, Aceton und absoluter Alkohol lösen sehr wenig Papaverinsäure auf, stark verdünnter Weingeist ist, namentlich in der Wärme, ein gutes Lösungsmittel, dessgleichen heisser Eisessig, Amylalkohol und mit Salzsäure angesäuertes Wasser, woraus beim Erkalten die Substanz unverändert wieder ausfällt.

Es ist mir nicht gelungen, durch Anwendung irgend eines dieser Lösungsmittel grössere, messbare Krystalle der Papaverinsäure zu ziehen, obwohl gelegentlich Krystallisationen erhalten wurden, in welchen etwas deutlicher erkennbare Individuen sich vorfanden. In concentrirter Schwefelsäure löst sich Papaverinsäure schon in der Kälte mit rothgelber Farbe auf, beim Erwärmen wird die Flüssigkeit dunkelroth; sowohl die kalt als die warm bereitete Lösung bleibt zunächst beim Verdünnen mit Wasser klar; erstere trübt sich aber bald durch sich ausscheidende Krystalle, die, da ihr Schmelzpunkt bei 230° liegt, unveränderte Substanz sind. Wird die Säure mit concentrirter Schwefelsäure erhitzt und die rothe Flüssigkeit dann in Wasser gegossen, so scheiden sich aus der klaren Flüssigkeit erst nach längerem Stehen dunkelrothe Tröpfchen ab.

Eine wässerige Lösung von Papaverinsänre gibt mit Bleizucker sofort einen Niederschlag, auch Silbernitrat gibt nach einiger Zeit eine ausgiebige Krystallisation, dessgleichen Kupferacetat.

Das Verhalten des zerfliesslichen neutralen Ammoniaksalzes, welches in strahligen Krystallen anschiesst, wenn dessen Lösung nahezu zur Trockene eingedampft wird, gegen Metallsalze, wurde mit einer Lösung geprüft, welche 1 Grm. freie Säure in 50 CC. enthielt.

Chlorcalcium: Keine Fällung, nach einiger Zeit Krystallisation, beim Erwärmen aber sofort schwerer krystallinischer Niederschlag;

Chlorbarium: Keine Fällung, trübt sich sehr bald, beim Erwärmen sofort, von krystallinischem Niederschlag;

Eisensulfat: Gelbliche Färbung, kein Niederschlag, nach einiger Zeit Trübung;

Eisenchlorid: Starke Fällung, Farbe ähnlich dem Schwefelmangan beim Kochen dunkler werdend;

Cobaltsulfat:
Nickelsulfat:
Chromsulfat:
Kupfersulfat: } Auch beim Kochen keine Fällung;

Kupferacetat: Grüne Färbung; beim Stehen, schneller beim Erwärmen, blaue Nadeln, im Überschuss des Fällungsmittels unlöslich;

Bleiacetat: Starker, gelatinöser, gelblicher, sehr voluminöser Niederschlag; wird beim Kochen oder nach längerem Stehen blendend weiss, deutliche Nadeln;

Silbernitrat: Hellgelber Niederschlag, im Übrigen wie bei Bleiacetat;

Quecksilberchlorid: Keine Fällung;

Quecksilberoxydulnitrat: Wie bei Silbernitrat.

Salze der Papaverinsäure.

Neutrales Kaliumsalz. Durch genaues Neutralisiren der in Wasser suspendirten Säure mit Ätzkali dargestellt; es ist in Wasser ausserordentlich leicht löslich, in absolutem Alkohol sehr schwer. Setzt man der wässerigen Lösung Alkohol zu, so scheidet es sich in Gestalt weisser Blättchen ab, welche abfiltrirt und mit Alkohol gewaschen werden. Das Salz enthält Krystallwasser, welches bei 140° vollständig entweicht.

Die Analyse ergab:

I. 9·2688 Grm. Substanz gaben 0·1145 Grm. schwefelsaures Kalium.

II. 0·2089 Grm. Substanz gaben 0·0889 Grm. schwefelsaures Kalium.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für $C_{16}H_{11}NO_7K_2$
	I	II	
K	19·32	19·11	19·16

Die Wasserbestimmung ergab einen Gehalt von $2^1/_2$ Molekülen Krystallwasser.

0·3048 Grm. Substanz verloren bei 140° 0·0294 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{16}H_{11}NO_7K_2+2^1/_2H_2O$
$2^1/_2H_2O$	9·64	9·95

Wird eine verdünnte Lösung dieses Salzes, und ähnlich verhält sich auch das Natrium- und das Ammoniumsalz, durch Salzsäure zersetzt, so bleibt sie klar, wird etwas gelb und nach einigem Stehen, schnell bei mässigem Erwärmen, scheidet sich die Papaverinsäure in Gestalt kleiner Kryställchen ab, die sich rasch zu Boden setzen. Wird hingegen eine concentrirte Lösung mit Säuren versetzt, so trübt sich die gelb gewordene Flüssigkeit rasch von einem sich bald absetzenden Öl, welches schnell zäher, dann harzig wird und schliesslich zu einem weissen Klumpen erhärtet, der mit dem Glasstabe zerdrückt zu weissem Krystallmehle der Säure, von richtigem Schmelzpunkt, zerfällt. Dieser ganze Vorgang geht in wenigen Minuten vor sich und ist für Papaverinsäure charakteristisch.

Das saure Kaliumsalz wurde in üblicher Weise durch Neutralisiren einer gewogenen Menge Säure mit Ätzkali und nachträglichem Zusatz einer gleich grossen Menge Säure erhalten. Es krystallisirt unter dem Exsiccator in kleinen Nadeln, welche bei 100° getrocknet wasserfrei sind.

0·2401 Grm. Substanz gaben 0.0536 Grm. schwefelsaures Kalium.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{16}H_{12}NO_7K$
K	9·99	10·57

Kalksalz. Es scheidet sich als blendend weisses krystallinisches Pulver aus, wenn man eine genau mit Ammoniak neutralisirte Lösung von Papaverinsäure mit Chlorcalciumlösung versetzt; auch kann es leicht erhalten werden, wenn man die in

Wasser suspendirte Säure mit kohlensaurem Kalke kocht. Da das einmal ausgeschiedene Salz sehr schwer selbst in viel kochendem Wasser löslich ist, und sich andererseits gerade beim Erwärmen schneller abscheidet, ist es empfehlenswerth bei dieser Darstellungsweise keinen Überschuss an Kalkcarbonat anzuwenden, der dann schwer vom organischen Kalksalze zu trennen ist. Allenfalls vorhandene überschüssige Säure ist hingegen leicht durch verdünnten Weingeist und selbst durch Wasser zu entfernen. Unter dem Mikroskop rhombische Blättchen. Bei der Bestimmung des Wassergehaltes lieferten mehrere Versuche untereinander nicht übereinstimmende Zahlen; das mit kohlensaurem Kalke dargestellte Salz scheint wasserfrei zu sein, jenes aus dem Amonsalz mit Chlorcalcium erhaltene, $1^1/_2$ Krystallwasser zu haben, aber leicht zu verwittern; bei 200° ist es wasserfrei.

I. 0·3453 Grm. Substanz hinterliessen nach dem Glühen 0·0505 Grm. Kalk.

II. 0·3105 Grm. Substanz hinterliessen nach dem Glühen 0·0485 Grm. Kalk.

III. 0·2691 Grm. Substanz hinterliessen nach dem Glühen 0·0409 Grm. Kalk.

In 100 Theilen:

	Gefunden			Berechnet für $C_{16}H_{11}NO_7Ca$
	I	II	III	
Ca	10·45	11·16	10·85	10·84

Das **Bariumsalz** wurde durch Wechselzersetzung des neutralen papaverinsauren Kaliums mit Chlorbarium erhalten, verhält sich ähnlich wie das Kalksalz, ist in Wasser noch viel schwerer löslich wie dieses. Weisses Krystallpulver; unter dem Mikroskope zu Rosetten vereinigte Nadeln. Die lufttrockene Substanz verlor bei 200° nur circa 1 Procent ihres Gewichtes.

0·3188 Grm. bei 200° getrockneter Substanz gaben beim Glühen 0·1336 Grm, kohlensaures Barium.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{16}H_{11}NO_7Ba$
Ba ..	29·14	29·39

Basisches Kupfersalz. Wenn man Papaverinsäure unter Zusatz von wenig Essigsäure in Wasser auflöst und die Lösung mit essigsaurem Kupfer versetzt, so färbt sich diese grün, bleibt aber vollkommen klar; nach längerem Stehen, schneller schon bei mässigem Erwärmen, scheiden sich sehr schöne glänzende hellblaue Krystallnadeln aus, die im Überschuss von essigsaurem Kupfer und auch in Wasser unlöslich sind. Beim Trocknen werden die Krystalle dunkel-pistaziengrün. Das Salz ist ein basisches Kupfersalz, entsprechend der Formel $C_{16}H_{11}NO_7cu_3OH$ zusammengesetzt. Das blaue Salz enthält 3 Moleküle Krystallwasser, von welchen bei 130° $2^1/_2$ Moleküle abgegeben werden. Das bei dieser Temperatur noch nicht vertriebene $^1/_2$ Molekül entweicht erst bei höherer Temperatur, wobei aber partielle Zersetzung einzutreten scheint, denn das grüne Salz färbt sich bräunlich und der Gewichtsverlust beträgt mehr, als dem noch vorhandenen Wasser entspricht.

Verschiedene Versuche, welche ausgeführt wurden, um womöglich ein neutrales Kupfersalz darzustellen, misslangen; es entstand immer nur das beschriebene basische. Dies war auch der Fall, als frisch gefälltes Kupferoxydhydrat in der wässerigen Papaverinsäurelösung aufgelöst worden war.

Nachstehende Analysen beziehen sich auf Präparate verschiedener Darstellung, III und IV auf verschiedene Krystallfractionen derselben. Die Substanz wurde bei 130° getrocknet.

I. 0·2657 Grm. Substanz gaben 0·4149 Grm. Kohlensäure, 0·0726 Grm. Wasser und 0·0705 Grm. Kupferoxyd.

II. 0·2656 Grm. Substanz gaben [1] Kohlensäure, 0·0681 Grm. Wasser und 0·0713 Grm. Kupferoxyd.

III. 0·1877 Grm. Substanz gaben 0·2936 Grm. Kohlensäure 0·0470 Grm. Wasser und 0·0496 Grm. Kupferoxyd.

IV. 0·2980 Grm. Substanz gaben 0·0792 Grm. Kupferoxyd.

In 100 Theilen:

	Gefunden				Berechnet für
	I	II	III	IV	$C_{16}H_{11}NO_7cu_3(OH)+{}^1/_2H_2O$
C	42·58	—	42·66	—	42·65
H.	3·03	2·84	2·78	—	2·88
Cu	21·18	21·43	21·10	21·24	21·13

[1] Die Kohlensäurebestimmung ging bei dieser Analyse verloren.

Die Wasserbestimmung bei 130° gab, wie bereits erwähnt, einen $2^1/_2$ Molekülen Krystallwasser entsprechenden Gewichtsverlust.

I.	0·3356 Grm. Substanz verloren		0·0376 Grm. Wasser.
II.	0·3109		0·0348
III.	0·2229		0·0260
IV.	0·3239	„	0·0359
V.	0·2125		0·0248

In 100 Theilen:

	Gefunden					Berechnet für
	I	II	III	IV	V	$C_{16}H_{11}NO_7cu_3(OH)+3H_2O$
$2^1/_2\,H_2O$	11·20	11·19	11·66	11·08	11·67	11·38

Neutrales Silbersalz. Dasselbe wird erhalten durch Fällung des neutralen Kalium- oder Ammoniumsalzes mit Silbernitrat; es bildet sich ein gelatinös-flockiger, gelblicher Niederschlag, der nach längerem Stehen oder beim Kochen mit Wasser sofort weiss und krystallinisch wird. Das Salz ist schwer löslich, kann aber doch aus viel heissem Wasser umkrystallisirt werden; es scheidet sich daraus beim Erkalten in Form sehr zarter weisser seidenglänzender Nädelchen ab, die auf dem Filter verfilzen. Das papaverinsaure Silber ist sehr lichtbeständig. Es enthält Krystallwasser, welches bis auf $^1/_2$ Molekül schon über Schwefelsäure entweicht. Dieses letztere verliert es aber selbst beim Trocknen bei 100° im Vacuo nicht.

I. 0·3105 Grm. Substanz gaben 0·3933 Grm. Kohlensäure, 0·0668 Grm. Wasser und 0·1211 Grm. Silber.

II. 0·2746 Grm. Substanz gaben 0·3510 Grm. Kohlensäure, 0·0500 Grm. Wasser und 0·1073 Grm. Silber.

III. 0·3536 Grm. Substanz gaben 0·4470 Grm. Kohlensäure, 0·0637 Grm. Wasser und 0·1376 Grm. Silber.

IV. 0·6424 Grm. Substanz gaben 0·2504 Grm. Silber.

In 100 Theilen:

	Gefunden				Berechnet für
	I	II	III	IV	$C_{16}H_{11}NO_7Ag_2+{}^1/_2H_2O$
C.	34·54	34·86	34·91	—	34·65
H.	2·39	2·02	2·00	—	2·16
Ag	39·00	39·11	38·91	38·97	38·98

Bei den Krystallwasserbestimmungen konnte eine Übereinstimmung nicht erzielt werden; bei einem lufttrockenen Präparate betrug der Gewichtsverlust über Schwefelsäure genau so viel als der Abgabe von 2 Molekülen Wasser entspricht. Andere Proben ergaben weit weniger, so dass es den Anschein hat, dass das Salz einen Theil des Krystallwassers leicht schon beim Liegen an der Luft abgibt.

0·3305 Grm. Substanz verloren im Exsiccator 0·0200 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{16}H_{11}NO_7Ag_2+2^1/_2H_2O$
$2H_2O$	.6·05	6·10

Ein anderes Silbersalz entsteht, wenn man eine heiss gesättigte Lösung von freier Papaverinsäure mit saurer Silbernitratlösung versetzt, es krystallisirt nach einiger Zeit ein Haufwerk gelblicher feiner Nadeln aus; aus einer verdünnteren Lösung kamen einmal etwas grössere, citronengelbe rechtwinklig begrenzte, längliche Tafeln zur Ausscheidung. Das Salz kann aus mit Salpetersäure angesäuertem Wasser, unter Zusatz von Silbernitrat, umkrystallisirt werden, ohne eine Veränderung in seiner Zusammensetzung zu erleiden. Es ist lichtbeständig. Die nachstehenden Analysen stimmen bezüglich des Silbergehaltes sehr gut für ein übersaures Salz, der Formel $C_{16}H_{12}NO_7Ag+C_{16}H_{13}NO_7$ entsprechend, hingegen wurden für Kohlenstoff zu niedere Procentzahlen gefunden. Analyse II wurde mit einem Präparate ausgeführt, welches durch Umkrystallisiren des zu Analyse I verwendeten bei Gegenwart von Silbernitrat erhalten worden war.

I. 0·2686 Grm. Substanz, bei 150° getrocknet, gaben 0·4700 Grm. Kohlensäure, 0.0744 Grm. Wasser und 0·0371 Grm. Silber.

II. 0·2673 Grm. Substanz, bei 150° getrocknet, gaben 0·4659 Grm. Kohlensäure, 0·0747 Grm. Wasser und 0·0375 Grm. Silber.

In 100 Theilen:

	Gefunden I	Gefunden II	Berechnet für $C_{16}H_{12}NO_7Ag+C_{16}H_{13}NO_7$
C	.47·72	47·54	49·93
H	3·08	3·10	3·25
Ag	.13·81	14·03	14·04

Das bei 150° abgegebene Krystallwasser auf obige Formel bezogen würde einem Molekül entsprechen.

I. 0·2745 Grm. Substanz verloren 0·0072 Grm. Wasser.
II. 0·2749 0·0063

In 100 Theilen:

	Gefunden I	Gefunden II	Berechnet für $C_{16}H_{12}NO_7Ag+C_{16}H_{13}NO_7+H_2O$
H_2O	....2·62	2·29	2·29

Salzsäureverbindung. Papaverinsäure löst sich in concentrirter Salzsäure mit gelber Farbe auf, nach längerem Stehen scheiden sich zuerst citronengelbe, weiche, kleine feine Nadeln, später orangerothe grössere harte Krystallkörner aus; es wurde durch ein Platinfilterchen abfiltrirt und aus Salzsäure umkrystallisirt; nun fielen nach einiger Zeit nur mehr die orangerothen Krystalle aus, die abfiltrirt und mit verdünnter Salzsäure gewaschen, auf Fliesspapier trocknen gelassen werden. Die Verbindung ist wasserfrei, verliert, wenn auch sehr langsam, schon beim Stehen über Schwefelsäure und Ätzkali einen Theil, bei 105° die ganze Salzsäure und reine Papaverinsäure bleibt zurück.

I. 0·5750 Grm. Substanz verloren bei 105°; 0·0529 Grm. Salzsäure.
II. 0·3889 Grm. Substanz gaben 0·1520 Grm. Chlorsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden I	Gefunden II	Berechnet für $C_{16}H_{13}NO_7.HCl$
HCl	.9·20	9·94	9·93

Bei einer Darstellung wurden die oben erwähnten gelben Nadeln aus der Flüssigkeit entfernt, bevor die Bildung orange-

rother Körner begonnen hatte, mit verdünnter Salzsäure gewaschen, und die nach dem Pressen zwischen Fliesspapier lufttrocken gewordene Substanz, im Platinschiffchen gewogen. Im Exsiccator über Schwefelsäure wurde eine bedeutende, aber langsam erfolgende Gewichtsabnahme constatirt, die aber keinesfalls abgegebenem Krystallwasser allein zuzuschreiben war, da Salzsäuredämpfe in der Atmosphäre des Exsiccators nachweisbar waren. Im Verlaufe von drei Wochen betrug der Gewichtsverlust 8·10 Procent der abgewogenen Substanz, worauf das Gewicht constant blieb. Das Schiffchen wurde nun in eine Glasröhre gebracht und diese im Parafinbade erhitzt, gleichzeitig wurde ein langsamer Strom reinen Wasserstoffs durchgeleitet und ein mit verdünntem Ammoniak beschickter Absorptionsapparat vorgelegt, so dass die darin aufgefangene Salzsäure ihrer Menge nach bestimmt werden konnte. Schon bei 70° fängt die Substanz an sich orangeroth zu färben, wird aber bald wieder heller, schliesslich ist der Rückstand gelb, mit einem Stich ins Grünliche und schmilzt bei 230°, ist daher wohl nicht ganz reine Papaverinsäure. Die Temperatur wurde bis auf 180° gesteigert.

Aus den bei dieser Analyse erhaltenen Zahlen geht hervor, dass die hellgelbe Verbindung, die Salzsäureverbindung der Papaverinsäure mit $2^1/_2$ Molekülen Krystallwasser ist.

0·6050 Grm. Substanz verloren im Exsiccator 0·0490 Grm., bei dem nachfolgenden Erhitzen im Wasserstoffstrome 0·0720 Grm. an Gewicht, und die in Ammoniak aufgefangene Salzsäure gab 0·1861 Grm. Chlorsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für $C_{16}H_{13}NO_7HCl+2^1/_2H_2O$
$HCl+2^1/_2H_2O$	20·00	{ 8·10 Verlust im Exsiccator 11·90 beim Erhitzen	19·75
HCl	7·98		8·72

Dass der Salzsäuregehalt etwas zu klein befunden wurde, war zu erwarten, nachdem, wie bereits erwähnt, schon im Exsiccator Salzsäure entwichen war.

Die Bemühungen, ein Doppelsalz der beschriebenen Salzsäureverbindung mit Platinchlorid herzustelleu, waren vergebliche,

unter allen erprobten Verhältnissen, kam immer nur die Salzsäureverbindung zur Ausscheidung; dies war auch der Fall, als eine mit Eis gekühlte und mit genügender Menge Platinchlorid versetzte Lösung von Papaverinsäure in Salzsäure mit Salzsäuregas gesättigt wurde. Alkohol zersetzt die Salzsäureverbindung sofort; ein Tropfen davon auf die trockene, wasserhältige oder wasserfreie Substanz gebracht, bewirkt augenblickliches Weisswerden der benetzten Stellen.

Mononitropapaverinsäure.

Papaverinsäure löst sich leicht in concentrirter Salpeter säure, welche sich dabei dunkelroth färbt; wenn man die Flüssigkeit im Wasserbade zur Trockene bringt, so bleibt ein in einer rothen, scheinbar amorphen Masse eingeschlossener, krystallinischer Rückstand zurück. Durch kochendes Wasser können die beiden Substanzen getrennt werden; am Filter bleibt ein in Wasser nahezu unlöslicher rothvioletter Niederschlag, aus der wässerigen Lösung scheiden sich zu kugeligen Aggregaten vereinigte Nadeln aus, die, da sie noch etwas röthlich gefärbt sind, nochmals unter Anwendung von Thierkohle aus heissem Wasser umkrystallisirt werden. Die Substanz ist nun rein; schwach gelbgefärbte Nadeln schmelzen unter lebhafter Gasentwicklung bei 215° Wenn man statt der concentrirten, selbst sehr verdünnte Salpetersäure anwendet, so ändert dies nichts am Verlaufe der Reaction. Am besten aber erhält man die neue Verbindung, welche, wie vorgreifend erwähnt sei, Mononitropapaverinsäure ist, nach folgendem Verfahren:

Man löst Papaverinsäure in Eisessig auf, welcher salpetrige Säure enthält und kocht am Rückflusskühler, wobei die Flüssigkeit intensiv roth wird. Schliesslich wird der Eisessig nahezu vollständig im Ölbade abdestillirt und die rückständige, beinahe schwarze Schmiere mit Wasser gekocht. Ungelöst bleibt ein violett-rothes Pulver, das durch Filtration von der etwas roth gefärbten Flüssigkeit getrennt wird. Diese wird nun durch Thierkohle entfärbt, und nach nochmaligem Umkrystallisiren der ausgeschiedenen Krystalle aus möglichst wenig heissem Wasser zeigt die Nitrosäure den bereits aufgeführten Schmelzpunkt. Trotzdem ist sie noch nicht ganz rein, denn wenn man sie in

kohlensaurem Natrium auflöst, was schon in der Kälte leicht unter Kohlensäureentwicklung gelingt, so bleibt eine ganz geringe Menge gelber Flocken zurück, die abfiltrirt werden. Salzsäure fällt aus dem Filtrate die Nitrosäure wieder aus, welche filtrirt, mit kaltem Wasser gewaschen und nochmals aus heissem umkrystallisirt wird. Aus gesättigter siedender Lösung scheidet sie sich in schönen, sehr feinen glänzenden und die ganze Flüssigkeit dicht erfüllenden hellgelben Nadeln aus, welche immer radial um einzelne Punkte angeordnet sind. Die Mononitropapaverinsäure ist leicht löslich in kochendem, wenig in kaltem Wasser, jedoch viel leichter als Papaverinsäure; ebenso leicht löslich in Alkohol und Eisessig. Die Filter, durch welche ihre Lösungen gelaufen waren, färbten sich an der Luft roth; die Säure selbst aber verändert sich, der Luft exponirt, weder im trockenen noch im feuchten Zustande.

Die Säure enthält Krystallwasser, welches bei 125° vollständig entweicht und die Analyse der bei 140° getrockneten Substanz führte zur Formel $C_{16}H_{12}(NO_2)NO_7$.

I. 0·2307 Grm. Substanz gaben 0·4314 Grm. Kohlensäure und 0·0611 Grm. Wasser.

II. 0·3073 Grm. Substanz gaben bei $B = 754{\cdot}2^{mm}$ und $t = 20°$ $V = 21{\cdot}0$ C. C. Stickstoff.

In 100 Theilen

	Gefunden I	Gefunden II	Berechnet für $C_{16}H_{12}(NO_2)NO_7$
C	51·00	—	51·06
H	2.94	—	3·19
N	—	7·75	7·45

Die Nitropapaverinsäure krystallisirt aus wässeriger Lösung mit einem Moleküle Krystallwasser, welches zum Theile schon im Exsiccator, vollständig bei 125°, ausgetrieben wird.

I. 0·2183 Grm. lufttrockene Säure verloren bei 125° 0·0102 Grm. Wasser.

II. 0·5911 Grm. lufttrockene Säure verloren bei 125° 0·0318 Grm. Wasser.

In 100 Theilen

	Gefunden I	Gefunden II	Berechnet für $C_{16}H_{12}(NO_2)NO_7 + H_2O$
H_2O	4·67	5·37	4·57

Silbersalz. Durch Fällung erhalten wir bei Einwirkung von Silbernitrat auf eine neutrale Lösung von nitropapaverinsaurem Ammonium beinahe weisses, nicht lichtempfindliches Krystallpulver, das aus viel heissem Wasser umkrystallisirt wird. Unter dem Mikroskope Nadeln; ohne Krystallwasser.

0·2717 Grm. bei 130° getrockneter Substanz gaben 0·3192 Grm. Kohlensäure 0·0386 Grm. Wasser und 0·0951 Grm. Silber.

In 100 Theilen

	Gefunden	Berechnet für $C_{16}H_{10}(NO_2)NO_7Ag_2$
C	32·04	32·54
H	1·58	1·69
Ag	35·00	35·25

Die von der Lösung der Nitrosäure in kohlensaurem Natrium abfiltrirten gelben Flocken lösen sich in kochendem Wasser und fallen beim Erkalten als schöne glänzende gelbe Nadeln wieder aus, die bei 122° schmelzen, unzersetzt sublimiren und geschmolzen, strahlig krystallinisch wieder erstarren. Die vorhandene Menge reichte selbst zur oberflächlichen Untersuchung nicht aus. In etwas grösserer Quantität bildet sich der gleichzeitig mit Nitropapaverinsäure entstehende rothe Körper. Er ist in Wasser und Alkohol kaum löslich, leicht aber in kohlensaurem Natrium mit tiefrother Farbe; dieselbe Färbung ertheilt er auch concentrirter Schwefelsäure. Aus der Lösung in Natriumcarbonat wird er durch verdünnte Säuren wieder abgeschieden und zwar ist er in dieser Weise erhalten, compacter, dunkler gefärbt und scheint krystallinisch zu sein. Die Substanz schmilzt bei 245 bis 246° unter Zersetzung. Aus der Analyse derselben lässt sich die Formel $C_{14}H_9NO_7$ ableiten, die aber, da keine weiteren Anhaltspunkte zur Beurtheilung der Beziehungen des Körpers zu Papaverinsäure vorliegen, und überdiess verlässliche Kriterien für die Reinheit

desselben auch nicht gewonnen werden konnten, vorläufig mit Reserve gegeben werden muss.

I. 0·2129 Grm. Substanz, bei 150° getrocknet, gaben 0·4368 Grm. Kohlensäure und 0·0586 Grm. Wasser.

II. 0·3756 Grm. Substanz, bei 150° getrocknet, gaben bei $B = 739^{mm}$ und $t = 20°$, $V = 17·5$ C. C. Stickstoff.

In 100 Theilen

	Gefunden I	Gefunden II	Berechnet für $C_{14}H_9NO_7$
C..	55·96	—	55·44
H..	3·06	—	2·97
N..	—	5·07	4·62

Auf obige Formel bezogen, scheint das bei 150° entweichende Wasser ½ Molekül zu betragen.

0·3881 Grm. Substanz verloren 0·0125 Grm. Wasser.

In 100 Theilen

	Gefunden	Berechnet für $C_{14}H_9NO_7 + \frac{1}{2}H_2O$
$\frac{1}{2}H_2O$.	3·22	2·88

Pyropapaverinsäure.

Es ist bereits erwähnt worden, dass Papaverinsäure unter heftiger Gasentwicklung schmilzt; das entweichende Gas ist Kohlensäure; um den Betrag derselben festzustellen, wurde eine gewogene Quantität Papaverinsäure in einem Kölbchen, das mit Chlorcalciumrohr und Kaliapparat in Verbindung gesetzt war, im Ölbade auf 235° erhitzt und ein langsamer Strom Wasserstoff durchgeleitet. Die Substanz färbt sich während des Schmelzens dunkel und die Gasentwicklung findet stürmisch im Augenblicke der Verflüssigung statt. Es ist nicht vortheilhaft, so lange zu erhitzen, bis das Aufsteigen von Bläschen ganz aufgehört hat, was ziemlich lange dauert, sondern es empfiehlt sich bald zu unterbrechen, da sonst weitere Zersetzung stattfindet, die, wenn sie auch in der Menge abgegebener Kohlensäure keinen erheblichen Ausdruck findet, doch die Reinigung des rückständigen Spaltungsproductes wesentlich erschwert. Es ist übrigens nicht schwer den

richtigen Zeitpunkt für das Unterbrechen der Reaction zu finden. Die in dieser Weise ausgeführten Bestimmungen zeigten, dass das Molekül Papaverinsäure ein Molekül Kohlensäure abgespalten habe:

I. 0·7335 Grm. Substanz gaben 0·0989 Grm. Kohlensäure ab.
II. 2·3312 0·3058

In 100 Theilen

	Gefunden I	Gefunden II	Berechnet für CO_2 aus $C_{16}H_{13}NO_7$
CO_2	13·48	13·12	13·29

Der schwarze erhärtete blasige Rückstand, in welchem eine Säure von der Formel $C_{15}H_{13}NO_5$ entsprechender Zusammensetzung erwartet werden musste, wurde in Alkohol gelöst und mit Wasser versetzt, wodurch eine krystallinische graue Ausscheidung veranlasst wurde; durch Zusatz von Alkohol wird diese wieder in Lösung gebracht und durch Kochen mit Thierkohle leicht Entfärbung erzielt. Die eingedampfte Flüssigkeit zeigt bald Krystallisation in Gestalt kleiner, weisser, regelmässig ausgebildeter Blättchen, welche bei 226° zu sintern beginnen, bei 230° vollkommen geschmolzen sind; Gasentwicklung findet während des Schmelzens nicht statt. Die neue Säure ist in Wasser und Alkohol leichter löslich als Papaverinsäure in schwachem Weingeist schwerer, wenigstens fällt sie aus solchen Lösungen, welche beide Säuren enthalten zuerst aus. Man kann die Pyropapaverinsäure auch durch Auflösen in Natriumcarbonat, eventuell Kochen dieser Lösung mit Thierkohle und nachfolgendes Wiederabscheiden durch Salzsäure, mit Vortheil reinigen.

Die Pyropapaverinsäure krystallisirt ohne Krystallwasser. Die Analyse bestättigte die Formel $C_{15}H_{13}NO_7$.

0·2111 Grm. Substanz gaben 0·4837 Grm. Kohlensäure und 0·0872 Grm. Wasser.

In 100 Theilen

	Gefunden	Berechnet für $C_{15}H_{13}NO_7$
C	62·49	62·73
H	4·59	4·53

Silbersalz. Es entsteht durch Umsetzung des pyropapaverinsauren Ammoniums mit Silbernitrat. Weisser wenig lichtempfindlicher Niederschlag. In Wasser schwer löslich, krystallisirt ohne Wasser.

0·2106 Grm. Substanz gaben 0·3535 Grm. Kohlensäure 0·0572 Grm. Wasser und 0·0584 Grm. Silber.

In 100 Theilen

	Gefunden	Berechnet für $C_{15}H_{12}NO_5Ag$
C.	45·77	45·69
H.	3·02	3·05
Ag.	27·73	27·41

Einwirkung von Kalihydrat auf Papaverinsäure.

Ein halbes Gramm Papaverinsäure wurde mit Ätzkali im Silberschälchen geschmolzen, die Schmelze in Wasser gelöst, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt, der nach dem Abdestilliren eine relativ beträchtliche Menge eines krystallisirten Rückstands zurückliess, welcher in wässeriger Lösung mit Bleiacetat einen Niederschlag gab. Der gewaschene Bleiniederschlag wurde unter Wasser mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das Filtrat vom Schwefelblei zur Krystallisation gebracht. Die anschiessenden Krystalle waren an Habitus, Schmelzpunkt, Eisenreaction leicht als Protocatechusäure zu erkennen, der aber noch Spuren einer höher schmelzenden Substanz, wahrscheinlich unzersetzt gebliebene Papaverinsäure beigemengt war.

Alkoholisches Kali wirkt äusserst langsam auf Papaverinsäure ein; nach 72stündigem Kochen im Silberkölbchen am Rückflusskühler, während dem fortwährend Lakmuspapier bläuende Dämpfe sich entwickelten, wurde mit Wasser verdünnt und unter Ersatz des abdestillirten Wassers so lange bei vorgelegter Salzsäure destillirt, als das Uebergehende alkalisch reagirte. In dem Destillate war eine äusserst geringe Menge krystallinischer Flocken suspendirt; die saure Flüssigkeit wurde mit Aether ausgeschüttelt, der einen geringen krystallisirten Rückstand hinterliess, dann eingedampft. Es blieb eine kleine Menge eines weissen krystallinischen Rückstandes zurück, der, nicht zerfliesslich, beim Erhitzen mit Kalihydrat ammoniakalische Dämpfe entwickelte

welcher also wohl Salmiak gewesen ist. Die Verarbeitung des Rückstandes führte zu keinen verwerthbaren Resultaten, neben vorwiegender unveränderter Papaverinsäure wurde nur eine untergeordnete Menge einer zunächst amorphen Säure, welche aber nach langem Stehen krystallinisch zu werden scheint, aufgefunden. Es ist jedenfalls nur ein kleiner Antheil des verwendeten Materials in die Reaction einbezogen worden und soll der Versuch demnächst bei höherer Temperatur im geschlossenen Rohr wiederholt werden.

Untersuchung der bei 249° schmelzenden Säure (*D*).

Diese Säure, welche, wie erinnerlich sein dürfte, als Kupfersalz gemeinschaftlich mit Oxalsäure ausgefällt worden war und nach Abscheidung des Kupfers mit Schwefelwasserstoff durch fractionirte Krystallisation von dieser getrennt wurde, ist leicht an ihren Eigenschaften als α-Pyridintricarbonsäure (Weidel's Carbocinchomeronsäure) zu erkennen. Der Schmelzpunkt, die charakteristische und beständige rothe Färbung der wässerigen Lösung mit Eisensulfat, die Reaction mit Silber- und Kupfersalzen, endlich auch der Habitus der Krystalle gestatteten keinen Zweifel. Überdiess wurde beim Kochen mit Eisessig Kohlensäureabspaltung und Bildung von Cinchomeronsäure nachgewiesen und durch die Analyse der reinen bei 110° getrockneten Säure die Zusammensetzung der Annahme entsprechend befunden.

0·1905 Grm. Substanz gaben 0·3168 Grm. Kohlensäure und 0·0401 Grm. Wasser.

In 100 Theilen

	Gefunden	Berechnet für $C_8H_5NO_6$
C	45·35	45·59
H	2·34	2·37

Der Wassergehalt wurde, wie der α-Pyridintricarbonsäure eigenthümlich, im Betrage von $1^1/_2$ Molekülen gefunden:

0·2147 Grm. Substanz verloren bei 110° 0·0242 Grm. Wasser.

In 100 Theilen

	Gefunden	Berechnet für $C_8H_5NO_6+1^1/_2H_2O$
$1^1/_2H_2O$	11·27	11·34

Als Producte der Oxydation des Papaverins durch übermangansaures Kalium wurden demnach constatirt:

Papaverinsäure . . . $C_{16}H_{13}NO_7$
Veratrinsäure . $C_9H_{10}O_4$
Hemipinsäure . $C_{10}H_{10}O_6$
α-Pyridintricarbonsäure . . $C_8H_5NO_6$

Oxalsäure, Ammoniak und, wie in einem besonders zu diesem Zwecke ausgeführten Versuche constatirt wurde, Kohlensäure.

Zur besseren Beurtheilung des Verlaufes der Reaction und der dabei erzielten Ausbeuten seien die Mengen der einzelnen Bestandtheile angegeben, wie sie bei der gemeinschaftlichen Verarbeitung des Productes von acht Oxydationen, wodurch wohl richtige Durchschnittszahlen entstanden sein dürften, erhalten worden sind:

Angewandtes Papaverin	. 232	Grm.
davon wurden unoxydirt wiedergewonnen	27·5	„
daher sind oxydirt worden	. . 204·5	Grm., welche
lieferten an: Reiner Papaverinsäure .	. 40·2	Grm.
Veratrinsäure	9·9	
Hemipinsäure	6·8	
α Pyridintricarbonsäure .	. 12·0	} [1]
Oxalsäure	. 12·4	„ }

Hiezu kommen noch Gemische von Säuren, welche nicht mehr getrennt, sondern zur Verarbeitung mit den Producten noch auszuführender Oxydationen zurückgestellt wurden und zwar

Gemisch von Veratrin- und Papaverinsäure 5·5 Grm.
„ „ α Pyridintricarbonsäure und Oxalsäure . . 13·5 „

ferner dem Gewichte nach nicht controlirte, aber nicht erhebliche Quantitäten von Säuren, namentlich Hemipinsäure, welche in den schmierigen Rückständen der letzten Mutterlaugen der Krystallisationen enthalten waren.

Es wurden also im Ganzen aus 204·5 Grm. Papaverin 100·3 Grm., also nahezu 50 Procent des angewandten Alkaloids an krystallisirten Producten erhalten, eine Ausbeute, welche eine ganz befriedigende ist.

[1] Bei der Aufarbeitung, der diese beiden Säuren enthaltenden Flüssigkeit hat leider ein kleiner Verlust stattgefunden, so dass die angeführten Zahlen zu klein sind.

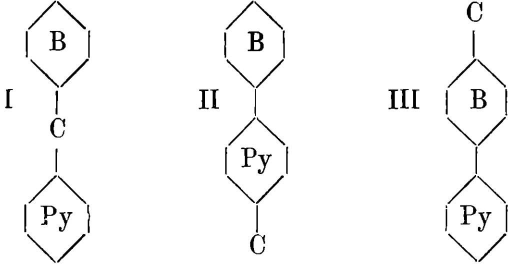
Wenn man die Formeln der oben aufgeführten, als Oxydationsproducte des Papaverins entstandenen Säuren, mit jener des Papaverins selbst vergleicht, so kommt man nothwendiger Weise zu dem Schlusse, die Papaverinsäure sei das primäre Oxydationsproduct, aus welchem durch weitere Einwirkung des oxydirenden Mittels, Veratrin-, respective Hemipinsäure einerseits, α-Pyridintricarbonsäure anderseits entstehe. Es wäre nun allerdings sehr wünschenswerth gewesen, den directen experimentellen Beweis hierfür zu erbringen, das heisst nachzuweisen, dass reine Papaverinsäure bei der Oxydation die genannten Säuren als Spaltungsproducte wirklich liefere, ein Beweis, den herzustellen, mir bisher nicht möglich gewesen ist, da ich wegen Mangel an Material, bisher einen einzigen Versuch mit nur 2 Grm. Papaverinsäure in dieser Richtung ausführen konnte, der zu keinem befriedigenden Resultate führte. Hingegen kann man die bereits mitgetheilte Thatsache, dass beim Schmelzen der Papaverinsäure mit Ätzkali, Protocatechusäure in sehr beträchtlicher Ausbeute entstehe, wohl auch als genügend sicheren Beweis gelten lassen.

Während nun bei allen mit Opiumalkaloiden durchgeführten Untersuchungen der Abbau des Moleküls zu weitgehenden Spaltungen führte, bei welchen ein aromatisches Spaltungsproduct und ein stickstoffhältiges entstanden, ist es mir beim Papaverin gelungen, ein saures Oxydationsproduct zu gewinnen, in dem die Anzahl der Kohlenstoffatome, derjenigen, welche im Moleküle des Alkaloids selbst enthalten ist, noch ziemlich nahe steht, und in welchem die beiden Atomgruppen (Benzol- und Pyridinkern), welche in allen Opiumalkaloiden enthalten zu sein scheinen, noch miteinander verbunden sind. Es ist begreiflich, dass die Aufklärung der Constitution einer solchen noch ziemlich complicirten Verbindung eine sehr bedeutende Annäherung an die Erkenntniss der Structur des Alkaloides selbst bedingen würde.

Ich will nun versuchen darzulegen, wie weit es möglich ist, sich auf Grundlage des vorliegenden Versuchsmateriales und mit Benützung der einschlägigen von Anderen gemachten Erfahrungen eine Vorstellung über die Constitution der Papaverinsäure zu machen.

Die Papaverinsäure $C_{16}H_{13}NO_7$ besitzt, da sie zweibasisch ist, zwei Carboxylgruppen, sie besitzt ferner, da aus ihr Veratrin-

und Hemipinsäure entstehen, zwei Methoxylgruppen; zieht man diese C_4, welche durch den nachgewiesenen Charakter der Seitenketten gekennzeichnet sind, von den C_{16} der Papaverinsäure ab, so bleiben C_{12} übrig; wenn nun in der Papaverinsäure ein Benzol- und ein Pyridinkern vorkommen, welche zusammen C_{11} haben, so muss das letzte noch unaufgeklärte Kohlenstoffatom unbedingt, entweder einer Seitenkette eines der beiden Kerne angehören, oder die Verbindung der beiden Kerne vermitteln; man gelangt also für das Kohlenstoffgeripppe der Papaverinsäure, wobei die Carboxyl- und Methoxylgruppen unberücksichtigt bleiben und die relativen Stellungen der Bindungen willkürlich gewählt sind, zu nachstehend schematisch dargestellten Möglichkeiten:



Von den O_7 der Papaverinsäure sind O_6 durch zwei Carboxyl- und zwei Methoxylgruppen in Anspruch genommen; da Hydroxylgruppen nach dem Resultate der Salzuntersuchungen nicht vorhanden sind, so läge es nahe, eine Ketongruppe anzunehmen und auf Basis der dem Schema I entsprechenden Möglichkeit, die Papaverinsäure als dimethoxylirte Dicarbonsäure eines Phenylpyridilketons aufzufassen. Da nun die beiden Methoxylgruppen sicher dem aromatischen Kerne angehören, so würde es sich in Bezug auf die Vertheilung der Seitenketten nur mehr darum handeln, ob beide Carboxylgruppen mit dem Pyridinreste verknüpft sind oder ob dieselben auf beide Reste vertheilt sind, so dass unter Annahme einer ketonartigen Structur und mit Berücksichtigung der durch Wegscheider[1] mit Sicherheit ermittelten Constitution der Hemipinsäure $= C_6H_2 \begin{cases} COOH & (1) \\ COOH & (2) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \end{cases}$ folgende graphisch dargestellten Fälle in Betracht kommen:

[1] Monatshefte für Chemie III, pag. 348.

I: OCH$_3$, OCH$_3$ — C=O — COOH, COOH, N

II: OCH$_3$, OCH$_3$, COOH — C=O — COOH, N

III: OCH$_3$, OCH$_3$, COOH — C=O — COOH, N

Diese drei Formeln würden in gleicher Weise der empyrischen Zusammensetzung der Papaverinsäure Genüge leisten, keine aber dem Verlaufe der Oxydation, denn mit der Structur entsprechend der Formel I ist, wie ein flüchtiger Blick auf die Schemata lehrt, die Bildung von Hemipinsäure, mit jener entsprechend II oder III das Entstehen einer Pyridintricarbonsäure nicht vereinbar.

Wenn man nun von einer ketonartigen Structur absieht und auf Grundlage der durch die Schemata II und III (pag. 400) dargestellten Möglichkeiten, in welchen Fällen die Papaverinsäure als Derivat eines Phenylpyridins erscheint, eine Structurformel für dieselbe zu construiren sucht, welche den beobachteten Thatsachen und ihrer empyrischen Zusammensetzung genügt, so kommt man zu folgender graphischen Darstellung:

COH, OCH$_3$, OCH$_3$ — COOH, COOH, N

bei welcher die der α-Pyridintricarbonsäure von Skraup[1] aus theoretischen Gründen zugeschriebene, experimentell aber noch nicht erwiesene Constitution N : COOH : COOH : COOH = (1:2:3:4) berücksichtigt ist, ohne dass damit gesagt sein soll, dass dieselbe vor der von Hoogewerf und van Dorp[2] vorgeschlagenen (1:2:3:5) oder (1:2:3:6) den Vorzug verdiene.

[1] Ebendaselbst. I, pag. 800.

[2] Ber. d. A. chem. Ges. 1881, pag 645.

Skraup und Cobenzl[1] haben nachgewiesen, dass bei der Oxydation des von ihnen entdeckten β-Phenylpyridins gleichzeitig Benzoesäure und Nicotinsäure entstehen, dass also zwei Reactionen nebeneinander verlaufen, von denen die eine vollständige Zerstörung des Pyridin- die andere des Benzolrestes zur Folge hat.

Nimmt man an, dass die Reaction in analoger Weise bei einer Papaverinsäure, wie sie durch die vorgeschlagene Constitutionsformel angedeutet ist, unter gleichzeitiger Oxydation der Aldehydgruppe zu Carboxyl stattfinde, so erscheint die Bildung von Hemipinsäure sowohl, als von Pyridintricarbonsäure aus derselben leicht verständlich. Das gleichzeitige Auftreten von Veratrinsäure ist für diese Auffassung durchaus kein Hinderniss, da es bekannt ist, mit welcher Leichtigkeit Hemipinsäurederivate Kohlensäure abspalten und in Protocatechusäurederivate übergehen.

Die vorerst vielleicht auffallende Annahme einer Aldehydgruppe im aromatischen Reste bei einem Oxydationsproducte hat in diesem Falle nichts Unwahrscheinliches, wenn man sich an das Entstehen von Opiansäure $C_6H_2 \begin{cases} COH & (1) \\ COOH & (2) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \end{cases}$ und selbst von Meconin $C_6H_2 \begin{cases} CH_2OH & (1) \\ COOH & (2) \\ OCH_3 & (3) \\ OCH_3 & (4) \end{cases}$ bei der Oxydation des Narcotins erinnert und berücksichtigt, welchen energischen Widerstand die Opiansäure, nach den bereits citirten Untersuchungen Wegscheider's, der Oxydation zu Hemipinsäure entgegensetzt.

Ich halte demnach die, immerhin mit Reserve in Vorschlag gebrachte Constitutionsformel für, nach dem vorliegendem Untersuchungsmateriale, sehr wahrscheinlich und behalte mir vor, diese Ansicht durch weitere Versuche zu stützen oder entsprechend zu rectificiren.

Ausserdem möchte ich noch auf den Umstand aufmerksam machen, dass bei diesen Untersuchungen zum erstenmal aus

[1] Monatshefte für Chemie. 1883, pag. 456.

einem Opiumalkaloid eine Pyridintricarbonsäure erhalten worden ist und zwar dieselbe Pyridintricarbonsäure, welche in zahlreichen Arbeiten von Weidel, Skraup, Hoogewerf und van Dorp, Ramsay und Dobbie als Oxydationsproduct der verschiedenen Chinaalkaloide nachgewiesen worden ist. Es ist zweifellos, dass die bei der Oxydation der Chinaalkaloide entstehende Tricarbonsäure ihre Bildung einem zerstörten Chinoline verdankt. Es wäre daher nicht ganz unwahrscheinlich, dass sich diess auch beim Papaverin so verhielte, wonach dieses dann ein Derivat eines Phenylchinolins sein müsste.
